

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01233213 A**

(43) Date of publication of application: **19.09.89**

(51) Int. Cl.

A61K 9/70
A61L 15/03

(21) Application number: **63058816**

(22) Date of filing: **11.03.88**

(71) Applicant: **SEKISUI CHEM CO LTD**

(72) Inventor: **NAKAGAWA TAKASHI**
KAWAMORI TADAO
HASHIMOTO MICHIRI

(54) **PLASTER AND PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a plaster applicable to skin over a long period without causing rash and having extremely excellent transcutaneous absorbability of a drug, by covering one surface of a substrate with a tacky adhesive layer containing a drug and a lecithin and/or sorbitan fatty acid salt.

CONSTITUTION: The objective plaster can be produced by mixing (A) an effective amount of a drug (0.5W40 pts.wt., especially 1W25 pts.wt., in the case of non-steroidal anti-inflammatory agent) and (B) 0.5W50

pts.wt., especially 1W20 pts.wt. of a lecithin and/or sorbitan fatty acid ester to (C) 100 pts.wt., of a tacky adhesive base preferably composed mainly of a copolymer of (i) an alkyl (meth) acrylate having 1W18C alkyl group and (ii) other polar monomers (e.g., vinylpyrrolidone), uniformly dissolving the above three components in a solvent, applying the solution to one surface of a substrate and drying the coating layer. The transcutaneous absorbability of the drug can be synergistically improved by adding an absorbefacient such as N-acyl-N-methylglycine to the tacky adhesive layer.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-233213

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月19日

A 61 K 9/70
A 61 L 15/03

P-7417-4C
6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全8頁)

⑮ 発明の名称 貼付剤およびその製造方法

⑯ 特 願 昭63-58816

⑰ 出 願 昭63(1988)3月11日

⑱ 発 明 者 中 川 隆 司 滋賀県大津市日吉台1丁目2番3号

⑲ 発 明 者 河 盛 唯 夫 大阪府堺市茶山台3丁目19番8号

⑳ 発 明 者 橋 本 通 有 大阪府三島郡島本町百山2番2号

㉑ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

貼付剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 支持体の片面に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、

該粘着剤層が、薬物、およびレシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルを含み、かつ、該薬物が該粘着剤層中に均一に分散された、

貼付剤、

2. 前記粘着剤層が、さらに、該薬物の吸収促進剤を含み、該吸収促進剤が、N-アシル-N-メチルグリシン、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミドのうちの少なくとも一種である特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤、

3. 前記粘着剤層の粘着基剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび他の極性モノマーの共重合体を主成分とする特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤、

4. 薬物、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル、および粘着基剤を溶媒に均一に溶解させる工程、および

得られた溶液を支持体の片面に塗布し乾燥させる工程；または、得られた溶液を剥離紙表面に塗布し乾燥後、形成された粘着剤層表面に支持体を密着させる工程、

を包含する貼付剤の製造方法、

5. 前記薬物、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル、および粘着基剤とともに、さらに該薬物の吸収促進剤を前記溶媒に溶解させる工程を包含し、

該吸収促進剤がN-アシル-N-メチルグリシン、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミドのうちの少なくとも一種である特許請求の範囲第4項に記載の方法、

6. 前記粘着剤層の粘着基剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび他の極性モノマーの共重合体を主成分とする特許請求の範囲第4項

に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物を経皮的に投与しうる貼付剤、特に該薬物の経皮吸収性を高めた貼付剤およびその製造方法に関する。

(従来の技術)

全身もしくは局部での薬効を得るために、経皮投与形の製剤である貼付剤を用い、薬物(生理活性物質)を皮膚を介して吸収させることが行われている。この経皮投与法は、従来の経口投与法に比べて利点が多い。例えば、薬物を経口投与すると、腸で吸収された薬物は肝臓へ循環して代謝を受けるため、その薬効を発揮する前にかかなりの量が分解されてしまう。これに対して、経皮投与法では、吸収された薬物は体内の初回循環時に肝臓を通過しない。そのため、肝臓での代謝により薬効が大幅に減じるということがない。特に非ステロイド系抗炎症剤の場合は、経口投与すると胃腸障害を生じやすいが、経皮投与ではこのような胃

腸障害が生じにくいという利点を有する。薬物の吸収性をコントロールすれば、薬物が短時間に大量に吸収されるために起こる副作用を軽減することが可能となる。長時間にわたり一定の血中濃度を維持できれば薬物の投与回数を減らすこともできる。

しかし、貼付剤を用いて薬物を投与しても、該薬物が皮膚を透過しにくく生体利用率(バイオアベイラビリティ)が低くなる場合が多い。そのため、貼付剤中に存在する薬物の絶対量を高め、必要量の薬物を経皮吸収される試みがなされている。例えば、特開昭60-185713号公報には、貼付剤、軟膏剤、クリーム製剤などの基剤中に薬物を飽和溶解度以上の量で含有させ、該薬物を再結晶微粒子の状態で分散させた経皮吸収製剤が開示されている。例えば貼付剤を皮膚表面に貼付し、基剤中に溶解している薬物が経皮吸収されると、基剤中に微粒子状で存在する薬物が順次溶解して溶解状態の薬物が補充される。そのため、薬物量が該薬物の飽和溶解度以下である従来の製剤に比べて多

量の薬物を投与することが可能であると考えられる。しかし、実際には、粒子状で存在する薬物は基剤中へ再溶解しにくく、そのため薬物の皮膚を通しての吸収効率は予期したほど高くはない。

薬物の吸収性を高めるために吸収促進剤を含有する貼付剤も数多く調製されている。吸収促進剤としては、一般に、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール、グリセリン、ジメチルスルホキシドなど数多くの化合物が用いられている。しかし、いずれの場合にも薬物の経皮吸収性は必ずしも良好とはいえない。薬物として上記非ステロイド系抗炎症剤を投与する場合については、ホスファチジルコリンなどのリン脂質を粘着剤中に含有させ、該非ステロイド系抗炎症剤の皮膚下における貯留性を増大させて薬効を高める方法が、特開昭58-150508号公報および特開昭61-172833号公報に開示されている。リン脂質を添加することにより抗炎症効果はやや高くなるが、その効果は治療上満足を得ることができない程高くはない。このように、薬物を効果的に吸

収させうる貼付剤はいまだ得られていないのが現状である。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は上記従来の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、含有する薬物を効果的に皮膚を通じて吸収させうる貼付剤を提供することにある。本発明の他の目的は、含有される薬物の経皮吸収性を高め、かつ皮膚に対する刺激性がなく生体に対して安全な吸収補助剤を含有する貼付剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、例えば、非ステロイド系抗炎症剤においては、局所および全身に対してその薬効を持続させることが可能である貼付剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、1日あたりの薬物投与回数を減らし、使用しやすく、かつ患者のコンプライアンスを得ることのできる貼付剤を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

本発明の貼付剤は、支持体の片面に粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該粘着剤層が、薬物、

およびレシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルを含み、かつ、該薬物が該粘着剤層中に均一に分散され、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の貼付剤の製造方法は、薬物、レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル、および粘着基剤を溶媒に均一に溶解させる工程；および得られた溶液を支持体の片面に塗布し乾燥させる工程、または、得られた溶液を剝離紙表面に塗布し乾燥後、形成された粘着剤層表面に支持体を密着させる工程；を包含し、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の貼付剤に用いられるレシチンとは、ホスファチジルコリン（狭義のレシチン）をはじめとし、自然界に広く分布するグリセロリン脂質を指している。レシチンには、上記ホスファチジルコリンの他、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸などがある。これらのうちの一種以上を含有し、容易に入手し得るレシチ

ン含有物としては、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加レシチンなどがある。

上記ソルビタン脂肪酸エステルは、炭素数10～26、好ましくは4～22の脂肪酸（飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸のいずれであってもよい）と、ソルビトールとのエステル化物である。それには、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエートなどがある。

上記レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルは、基剤中における薬物の溶解度を増し、その結果、薬物の利用率を高める働きを有する。これらの化合物は、通常、後述の粘着基剤中に、それぞれの飽和溶解度を越えない範囲で含有される。その濃度は、粘着基剤の組成などにより異なるが、通常、粘着基剤100重量部に対して0.5～50重量部、好ましくは1～20重量部の範囲である。過少であると薬物の粘着基剤への溶解性が向上しないため、後述のように、多量の薬物を実質的に

非晶質の状態で含有させることができない。過剰であっても含有量に比例した薬物の経皮吸収促進効果は得られないばかりか、粘着剤の粘着力が低下するという欠点がある。レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルの量は、粘着基剤の粘着力や該基剤中の薬物の拡散速度を低下させない範囲において、基剤に対する飽和濃度に近い高濃度であることが好ましい。

使用される薬物（生理活性物質）は経皮投与により皮膚を透過し、局所的にもしくは全身的に薬効をもたらすものであればよく、特に限定されない。例えば、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド類、抗高血圧剤、麻酔剤、抗真菌剤、抗てんかん剤、冠血管拡張剤、ホルモン剤および抗ヒスタミン剤が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症剤としては、ピロキシカム、フェニルブタゾン、アセチルサリチル酸、フルフェナム酸、メフェナム酸、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、スリダク、インドメタシン、ジクロフェナック、アルク

ロフェナック、フェンブエン、チノリジン、エモルファゾンなどがある。ステロイド類としては、ブレードニゾロン、プロピオン酸クロベタゾールなどのコルチコステロイド類がある。抗高血圧剤としては、クロニジン、ニフェジピン、プロプラノロールなどがある。麻酔剤としては、リドカイン、ベンゾカインなどがある。抗真菌剤としては、クロトリマゾール、ペンタマイシンなどがある。抗てんかん剤としては、ニトラゼパム、メプロバメートなどがある。冠血管拡張剤としては、ニトログリセリン、イソソルビドジナイトレートなどがある。ホルモン剤としては、エストラジオールなどがある。抗ヒスタミン剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルイミダゾールなどがある。

これらの薬物は、該薬物の飽和溶解度を越える量で基剤中に含有される。かつその配合量は、少なくとも該薬物の1日当たりの常用量以上であることが好ましい。配合量は、薬物の種類、粘着基剤の組成、得られる貼付剤の使用目的などにより

異なるが、例えば、薬物として非ステロイド系抗炎症剤を配合する場合には、後述の粘着基剤 100重量部あたり 0.5~40重量部、好ましくは 1~25重量部の割合で配合される。薬物の量が過少であると十分に薬効が得られず、かつ薬効の持続効果が得られない。過剰であると薬物が粘着剤層から析出し、粘着力が低下する。

本発明の貼付剤の粘着基剤としては、貼付剤を常温で皮膚に長時間固定しうる粘着力があれば充分であり、特に限定されない。例えばアクリル系、ゴム系、シリコーン樹脂系などの粘着剤が使用され得、通常、アクリル系およびゴム系の粘着剤が用いられる。

アクリル系粘着剤では、その粘着物性などから、特に、アルキル基の炭素数 1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む重合体および/または共重合体(他の極性モノマーを共重合成分として含む共重合体を包含する)が好適に用いられる。上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、メチル(メタ)アクリレート、エチル(

メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレートなどがある。上記他の極性モノマーとしては(メタ)アクリル酸、ビニルピロリドン、ダイアセトンアクリルアミド、(ポリ)エチレングリコール(メタ)アクリレート、(ポリ)プロピレングリコール(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレートなどの親水性基を有するモノマーがある。共重合体中の極性モノマーの含量が高いと、薬物の該共重合体への溶解性が高くなり、薬物を高含量で含有する貼付剤を得ることが可能となる。アクリル系粘着剤のうちでは、特に、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、ビニルピロリドンおよび/またはダイアセトンアクリルアミドとの共重合体が好適に用いられる。このような共重合体に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、特に、ブチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレートなどが好適である。ビ

ニルピロリドンおよび/またはダイアセトンアクリルアミドは、上記共重合体中に通常、5~50重量%、好ましくは10~40重量%の範囲で含有される。50重量%を越えると共重合体が固くなり粘着性がやや低下する。

ゴム系粘着剤としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、ポリブテン、ポリイソブレン、ブチルゴム、天然ゴムなどが挙げられる。シリコーン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコーンゴムが用いられる。

本発明の貼付剤には、さらに必要に応じて吸収促進剤やその他の添加剤が含有される。吸収促進剤としては、N-アシル-N-メチルグリシン(N-アシルサルコシン)、脂肪酸ジエタノールアミドおよびポリオキシエチレン付加脂肪酸ジエタノールアミド(POB付加脂肪酸ジエタノールアミド)のうちの少なくとも一種が好適である。上記吸収促進剤のうち、N-アシル-N-メチルグリシンとしては、ラウロイルサルコシン、ミリス

イルサルコシン、バルミトイルサルコシン、オレオイルサルコシンなどが挙げられる。脂肪酸ジエタノールアミドとしては、ラウロイルジエタノールアミド、カプロイルジエタノールアミド、ミリストイルジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドなどがある。POB付加脂肪酸ジエタノールアミドとしては、ポリオキシエチレンラウロイルジエタノールアミド、ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドなどがある。

上記吸収促進剤は、粘着基剤中に、その飽和溶解度に近い濃度で含有されるのが好ましい。その濃度は粘着基剤の組成およびレシチンなどの量により異なるが、通常、基剤100重量部に対して0.2~30重量部、好ましくは0.5~15重量部の割合で含有される。過少であると薬物の経皮吸収促進効果が得られない。過剰であると粘着基剤の粘着物性が低下し、皮膚表面に貼付した貼付剤が、例えば発汗により剥離しやすくなる。

その他の添加剤としては、軟化剤、充填剤、老化防止剤などが挙げられる。軟化剤としては、例

例えば、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの脂肪酸エステル類；およびトリアセチン、クエン酸トリエチル、オクチルドデカノールなどの高級アルコール類が挙げられる。

貼付剤の支持体としては、貼付剤に通常利用される支持体が用いられる。このような支持体としては、ポリエチレン、ポリエステル、ポリアミド、ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、アルミニウムなどとなるフィルム；これらのラミネートフィルム；不織布などが挙げられる。

上記支持体表面に薬物と、吸収補助剤（レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステル）とを含有する薬物含有（粘着剤）層が形成されて貼付剤が得られる。粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法など種々の塗工法が用いられる。なかでも溶剤塗工法が好適である。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、粘着基剤を適当な溶媒で稀釈し、これに薬物、およびレシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エ

ステル、さらに必要に応じて上記吸収促進剤や添加剤を加えて均一に混合して溶解させ、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずに、シリコーン樹脂などをコーティングした剥離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。上記溶剤としては、粘着基剤、薬物などを溶解し得、かつ沸点の低いものが好ましい。溶剤の種類は、粘着基剤や薬物の種類に応じて適宜選択される。例えば、酢酸エチル、シクロヘキサノン、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、メタノール、エタノールなどが用いられる。上記剥離紙としては、ポリエステルフィルム、ポリエチレンコート上質紙、ポリオレフィンコートグラシン紙、ポリプロピレンフィルムなどの片面にシリコーン離型処理を施したフィルムが用いられる。このような剥離紙は、使用時まで貼付剤の粘着剤層表面を保護するために使用される。ホットメルト塗工法では、上記溶剤塗工法における溶剤を使用せず、代わりに加熱により粘着基剤、薬物などを均一に溶解させて支持

体や剥離紙上に塗工が行われる。粘着剤層の厚みも使用目的により異なるが、通常、約 $30\mu\text{m}$ ～約 2mm である。 $30\mu\text{m}$ を下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。 2mm を上まわると、特に溶剤塗工の場合は、溶剤を除去するのが難しくなる。薬物放出性も低下する。

（作用）

本発明により得られる貼付剤の粘着剤層は、調製直後においては、薬物およびレシチンなどが均一に溶解した状態であり透明である。この貼付剤を室温に保存すると薬物が徐々に析出する。薬物は、粘着基剤全体にわたり均一に析出し、該析出物は実質的に非晶質である。つまり、従来技術に記載したような薬物の再結晶粒子でなく、アモルファスの状態であるか、もしくは容易に観察し難い超微粒子として存在する。このような薬物の状態は、粘着基剤中にレシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルが存在するために達成される。上記実質的に非晶質の薬物は再結晶粒子とし

て存在する薬物よりもより低温で容易に粘着基剤中に拡散し、皮膚を通して吸収される。そのため薬物の利用効率が高くなる。レシチンおよび／またはソルビタン脂肪酸エステルが存在するため薬物の基剤に対する溶解性も高くなり、薬物を高濃度で粘着基剤中に含有させることが可能となる。そのため、長時間にわたり薬効を発揮し得る貼付剤が得られる。レシチンやソルビタン脂肪酸エステルは、粘着基剤の粘着性を損なうことがないため、粘着剤層と薬物保持層とを別々に分けて調製することなく、通常の貼付剤（支持体上に粘着剤層が設けられた貼付剤）の形態で容易に調製することが可能である。つまり、粘着剤層は薬物貯留槽としての働きと、粘着剤としての働きとをあわせ持つ。薬物として例えば、非ステロイド系抗炎症剤を用いる場合においては、抗炎症作用を局所のみならず、全身的に長期間にわたり発現させることができる。経口投与を行わないため、消化器障害を起こすことがない。

粘着剤層中にさらに薬物の吸収促進剤が含有さ

れる場合には、上記レシチンなどとの相乗効果により、さらに高い薬物の経皮吸収性が得られる。このように、本発明の貼付剤を用いると、薬物の1回投与量を増加させることが可能であり、かつ薬物放出が持続的になされるため1日あたりの投与回数を減らすことが可能であり、患者のコンプライアンスが得られる。

(実施例)

以下に本発明を実施例につき説明する。

実施例1

2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレートおよびドデシルアクリレート(モル比8:1:1)を酢酸エチル中でラウロイルパーオキサイドを用いて重合させ、固形分50%、重量平均分子量109万の共重合体(SDK)溶液を得た。この溶液を乾燥して得た共重合体(粘着基剤)100重量部、ピロキシカム7重量部、大豆レシチン5重量部およびミリスチン酸イソプロピル(IPM)15重量部を塩化メチレン330重量部に加え、均一に溶解させた。この溶液をポリラミネ

ートグラシン剥離紙上に延展し、60℃で乾燥し、厚み80 μ mの粘着剤層を形成した。この粘着剤層に、支持体として、ポリエチレンテレフタレートフィルムを密着させ、剥離紙を有する貼付剤を得た。

(B) 貼付剤の評価

次に示す項目について試験を行った。その結果を下表に示す。後述の実施例2～9および比較例1～3の結果も合わせて下表に示す。

①粘着剤層の外観：貼付剤を室温にて7日間保存した後、粘着剤層を目視観察し、かつ、必要に応じて偏光顕微鏡を用いて観察を行った。

②薬物の皮膚透過性評価：下記の方法によりin vitro拡散セルによる薬物透過性試験を行なった。24時間後の薬物透過率(%)を下表に示す。この薬物透過率は、貼付剤を24時間にわたって貼付した場合に経皮吸収される薬物量の目安となる。薬物吸収量の指標は、投与薬物量×薬物透過率で示される。

in vitro拡散セルによる薬物透過率測定法：

開口径が25cmのフラスコ形拡散セルを準備する。フラスコ形拡散セルのレセプター部にはpH 7.2に調整したリン酸緩衝液を入れ、その外壁部には37℃の温水を循環させてレセプター部の温度を一定に保つ。ヌードマウスの背部摘出表皮(約3cm²)に貼付剤の試験片を貼付し、該表皮をセルに装着する。皮膚とレセプター液面との間に気泡が入らないように注意してレセプター液を満たす。24時間後にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより薬物濃度を測定し、下記式から薬物透過率を算出する。

$$\text{薬物透過率}(\%) = \frac{\text{薬物濃度} \times \text{レセプター容量}}{\text{試験片に含有される薬物量}} \times 100$$

③ボールタック値：JLS Z 0237(粘着テープ・粘着シート試験方法)によりボールタック値を測定した。

比較例1

大豆レシチンを加えなかったこと以外は実施例

1と同様である。

実施例2

基剤溶液に、さらにラウロイルサルコシン5重量部を加えたこと以外は実施例1と同様である。

この貼付剤については、さらに、次の方法で薬物吸収性の評価を行った。まず、この貼付剤を2.5cm×2.5cmに裁断し、これを5名のパネラーの上腕に24時間にわたり貼付した。貼付後の貼付剤から薬物をメタノールによって抽出し、HPLCにてその濃度を測定し、貼付剤中に存在する薬物の量を求めた。あらかじめ使用した貼付剤中の薬物量を測定しておき、下記式により薬物吸収率(%)を算出した。

薬物吸収率(%)

$$= \frac{\text{貼付前薬物量}(\text{mg}) - \text{貼付後薬物量}(\text{mg})}{\text{貼付前薬物量}(\text{mg})}$$

その結果、薬物吸収率は12.8%であった。本貼付剤100cm²を皮膚表面に貼付すると、一日あたり、

治療上の有効量である約 5.4mg のピロキシカムを経皮吸収させ得ることがわかる。

実施例 3

基剤溶液に、さらにラウロイルサルコシン 2 重量部を加えたこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 4

基剤溶液に、さらにラウロイルサルコシン 2 重量部を加え、大豆レシチンの量を 20 重量部としたこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 5

基剤溶液に、さらにラウロイルサルコシン 10 重量部を加えたこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 6

実施例 1 で得られた共重合体 (SDK) 溶液 (固形分 50%) に、固形分 100 重量部に対して、インドメタシン 8 重量部、大豆レシチン 5 重量部およびミリスチン酸イソプロピル (IPM) 15 重量部を加えて混合し、均一な溶液を得た。これをポリエステル剥離紙上に延展し、60℃で乾燥し、厚み 50 μ m の粘着剤層を形成した。この粘着剤層に支持体と

してポリエチレンフィルムを密着させ、剥離紙を有する貼付剤を得た。

実施例 7

大豆レシチンの代わりにソルビタントリオレエートを用いたこと以外は実施例 6 と同様である。

比較例 2

大豆レシチンを加えなかったこと以外は実施例 1 と同様である。

実施例 8

2-エチルヘキシルアクリレートおよびビニルピロリドン (モル比 65:35) を酢酸エチル中、ラウロイルパーオキサイドを触媒として重合し、固形分 35%、重量平均分子量 72 万の共重合体溶液を得た。この溶液を乾燥して得た共重合体 (粘着基剤) 100 重量部、ピロキシカム 20 重量部、大豆レシチン 5 重量部およびラウロイルサルコシン 5 重量部を塩化メチレン 330 重量部に加え、均一に溶解させた。この溶液を用い、実施例 1 に準じて貼付剤を調製した。

比較例 3

大豆レシチンおよびラウロイルサルコシンを用いなかったこと以外は実施例 8 と同様である。

実施例 9

ラウロイルサルコシンの代わりにラウロイルジエタノールアミドを用い、IPM の量を 10 重量部としたこと以外は実施例 2 と同様である。

(以下余白)

表

	粘着基剤	薬物	レシチン/ソルビタン 脂肪酸エステル	吸収促進剤	その他の 添加剤	外 観	薬物透過 率(%)	6-β-シクロ ヘキシル
実施例1	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(5)	—	IPN(15)	半透明、均一	3.7	14
比較例1	SDK(100)	ビロキニル(7)	—	—	IPN(15)	不透明、黄色	2.0	4
実施例2	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(5)	サロイ69832(5)	IPN(15)	半透明、均一	13.6	13
実施例3	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(5)	サロイ69832(2)	IPN(15)	半透明、均一	9.2	13
実施例4	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(20)	サロイ69832(2)	IPN(15)	半透明、均一	9.8	5
実施例5	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(5)	サロイ69832(10)	IPN(15)	半透明、均一	20.6	4
実施例6	SDK(100)	インフェラ(8)	大豆レシチン(5)	—	IPN(15)	半透明、均一	5.6	7
実施例7	SDK(100)	インフェラ(8)	ソルビタン脂肪酸エステル (5)	—	IPN(15)	半透明、均一	3.8	5
比較例2	SDK(100)	インフェラ(8)	—	—	IPN(15)	不透明、不均一 (結晶析出)	2.9	<2
実施例8	SR(100)	ビロキニル(20)	大豆レシチン(5)	サロイ69832(5)	—	半透明、均一	4.8	4
比較例3	SR(100)	ビロキニル(20)	—	—	—	不透明、不均一 (結晶析出)	1.2	<2
実施例9	SDK(100)	ビロキニル(7)	大豆レシチン(5)	サロイ69832-872F(5)	IPN(10)	半透明、均一	7.5	—

SDK: 2-エチルヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレートおよびドデシル
メタクリレートの共重合体(モル比 8:1:1)

SR: 2-エチルヘキシルアクリレートおよびビニルピロリドンの共重合体(モル比 65:35)

() 内は重量比を示す。

実施例1と比較例1との比較から、レシチンを基剤中に含有する本発明の貼付剤は、経皮吸収性に優れ、粘着性も良好であることがわかる。さらに吸収促進剤を含有する貼付剤(実施例2)は、薬物透過性がさらに向上する。レシチンを大量に含有する貼付剤(実施例4)については、薬物透過率は向上するが、レシチンの量に比例しただけの効果は得られない。粘着性もやや低下する。吸収促進剤を大量に含有する貼付剤(実施例5)は、さらに薬物透過率が向上するが、粘着剤の粘着性が低下するため、発汗などにより剝離しやすくなる。レシチンおよびソルビタン脂肪酸エステルを含有しない比較例2の貼付剤については、薬物が結晶化して粘着基剤から析出するが、レシチンまたはソルビタン脂肪酸エステルを含有する実施例6および7の貼付剤については、析出する薬物は結晶化していない。そのため薬物透過性に優れ、粘着力も低下しない。ビニルピロリドンを含有する粘着基剤を用い、かつレシチンを含有する貼付剤(実施例8)の場合には、特に粘着基剤中に多

量の薬物を含有させることが可能である。

(発明の効果)

本発明によれば、このように、レシチンおよび/またはソルビタン脂肪酸エステル、および飽和溶解度を越え実質的に非晶質状態の薬物を粘着基剤中に含有し、薬物の経皮吸収性に極めて優れた貼付剤が得られる。薬物の吸収性に優れるため薬物の1回投与量を増加させることが可能である。薬物放出が持続的になされるため、1日あたりの投与回数を減らすことができる。用いられるレシチンやソルビタン脂肪酸エステルは皮膚に対する刺激性がないため、長時間貼付してもかぶれが生じたり、副作用を示すこともない。さらに、これらが原因となって薬物を変質させることもなく、薬物が析出したり、粘着物性が低下することもない。このような貼付剤においては種々の薬物を経皮吸収させることができ、該貼付剤を用いたときの治療効果も高い。そのため、含有される薬物の種類により各種の医療用に利用されうる。